

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07J 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/48907 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. September 1999 (30.09.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01660 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 1999 (13.03.99) (30) Prioritätsdaten: 60/079,001 23. März 1998 (23.03.98) US (71) Anmelder: COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Postfach 13 01 64, D-40551 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder: SCHWARZER, Jörg; Kunibertstrasse 13, D-40723 Hilden (DE). GRITZ, Egbert; Bad Harzburger Strasse 50, D-40595 Düsseldorf (DE). GUTSCHE, Bernhard; Kalstert 96, D-40724 Hilden (DE). KRAUSE, Werner; Freiheitsstrasse 64, D-40627 Düsseldorf (DE). TURNER, Stephen, W.; 1634 Millville-Shandon Road, Hamilton, OH 45013 (US).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, ID, IS, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING STANOLS (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON STANOLEN (57) Abstract The invention relates to a method for producing stanols. Stanols are hydrogenated in the presence of palladium catalysts in an organic solution. Alcohol, paraffin carbohydrates and mixtures of alcohol and carbohydrates can be used as solvents. The inventive method is suitable for the mass-scale production of stanols as a result of its reduced consumption of solvent and good hydrogenated stanol yield. (57) Zusammenfassung Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Stanolen vorgeschlagen, bei dem man Sterole in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren in einem organischen Lösemittel hydriert. Als Lösemittel können sowohl Alkohole als auch Paraffinkohlenwasserstoffe sowie Gemische aus Alkoholen und Paraffinkohlenwasserstoffen verwendet werden. Aufgrund des reduzierten Verbrauchs an Lösemittel bei gleichzeitig guter Ausbeute an hydriertem Sterol eignet sich das Verfahren besonders zur großtechnischen Stanolherstellung.		

Verfahren zur Herstellung von Stanolen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Stanolen durch Lösemittelhydrierung von Sterolen in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren.

Stand der Technik

Stanole und Stanolester weisen hypocholesterinämische Eigenschaften auf und werden aus diesem Grund Nahrungsmitteln zugesetzt, um den Gehalt an Serumcholesterin zu senken. Stanole werden durch Hydrierung von tierischen oder pflanzlichen Sterolen gewonnen. Ein Verfahren zur Hydrierung eines tierischen Sterols ist beschrieben bei Augustine und Reardon, **Organic Prep. and Proc. 1 (2), S. 107-109, 1969**. Dort wird zur Hydrierung am Palladiumkatalysator 1g Cholesterol in 100 ml Ethanol eingesetzt, die Hydrierung erfolgt bei Raumtemperatur und die Reaktionszeit beträgt bis zu 10 h. Die in der internationale Patentanmeldung **WO 92/19640 (Raisio Oy)** beschriebenen Stanole werden ebenfalls auf diese Weise hergestellt. Dort dienen sie als Ausgangssubstanz zur Herstellung von Stanolestern.

Das bekannte Verfahren zur Hydrierung von Sterolen ist gekennzeichnet durch den Verbrauch großer Mengen an organischem Lösemittel (Gewichtsverhältnis Sterol zu Lösemittel 1:100). Dies ist nicht nur hinsichtlich der wirtschaftlichen Nachteile, sondern auch bezüglich der Arbeitssicherheit und der ökologischen Belastung wenig wünschenswert. Diese Einschränkungen limitieren die großtechnische Nutzung des bekannten Verfahrens. Ziel der vorliegenden Erfindung war es deshalb, ein Verfahren zu entwickeln, bei dem der Verbrauch von organischem Lösemittel drastisch gesenkt werden kann bei gleichzeitig guter Ausbeute an hydrierten Sterolen.

Lösemittel

Die Hydrierung der Sterole kann in Alkoholen der allgemeinen Formel (I) erfolgen,

R¹-OH

in der R¹ für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen steht. Vorzugsweise werden Alkohole mit einem Kohlenwasserstoffrest von 4 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt. Typische Beispiele sind Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol, i-Butanol, sec.-Butanol, tert.-Butanol, Pentanol, Capronalkohol, Caprylalkohol, 2-Ethylhexylalkohol, Caprinalkohol, Laurylalkohol, Isotridecylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaeostearylalkohol, Arachylalkohol, Gadoleylalkohol, Behenylalkohol, Erucylalkohol und Brassidylalkohol sowie deren technische Mischungen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Butanol. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Hydrierung der Sterole in aliphatischen, linearen oder verzweigten Paraffinkohlenwasserstoffen mit 5 bis 16 Kohlenstoffatomen, welche unter den Reaktionsbedingungen flüssig vorliegen. Vorzugsweise werden Paraffinkohlenwasserstoffe mit einem Kohlenwasserstoffrest von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt, wie z.B. Hexan, Heptan, Octan, Nonan, Decan, Undecan und Dodecan sowie deren Isomeren oder Isomerengemische. In einer weiteren Ausführungsform erfolgt die Hydrierung der Sterole in einem Gemisch aus Alkoholen der Formel (I) und aliphatischen, linearen oder verzweigten Paraffinkohlenwasserstoffen mit 5 bis 16 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise werden Alkohole mit einem Kohlenwasserstoffrest von 1 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt und aliphatische, lineare oder verzweigte Paraffinkohlenwasserstoffe mit einem Kohlenwasserstoffrest von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Hydrierung in einer Mischung aus Heptan und Methanol durchgeführt. Das Gewichtsverhältnis Sterole zu Lösemittel beträgt dabei üblicherweise 1 : 2 bis 1 : 10, vorzugsweise 1 : 2,5 bis 1 : 3.

Hydrierung

Die normalerweise katalytisch ablaufende Einführung von Wasserstoff in organische Verbindungen wird im Verfahren der heterogenen Katalyse mittels Palladium durchgeführt, wobei der Katalysator zur Erhöhung der Aktivität bzw. Stabilität auf Trägern wie Aktivkohle, Aluminiumoxid oder Kieselgur aufgebracht wird. Im Sinne der Erfindung bevorzugt ist die Verwendung eines Katalysators mit 5 Gew.-% Palladium auf Aktivkohle. In einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung kann der Katalysator auch feucht angewendet werden. Die Einsatzmenge des Katalysators beträgt in der Regel zwischen 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 5 Gew.-%. Die Hydrierung kann im Temperaturbereich zwischen 20 bis 160 °C, vorzugsweise zwischen 30 und 70 °C durchgeführt werden. Der Druckbereich

Beispiele

Beispiel 1a

100 g Phytosterol (Generol 122, Henkel KGaA) wurden in 250 g Decanol gelöst und mit 4 g Katalysator (5% Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Die Mischung wurde 7 h bei 5 bar Wasserstoffdruck und 50 °C hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Die Jodzahl sank von 70 auf 15. Die OH-Zahl blieb unverändert bei ca. 130. Das Rohprodukt wurde zur Entfernung der gebildeten Verunreinigungen in 4 Teilen n-Heptan bei 80 °C aufgelöst. Das Gemisch wurde in 3 h auf 20 °C abgekühlt und die Stanole wurden abfiltriert. Die Summe der Verunreinigungen (Komponenten außer Stanol und Sterol) im Endprodukt war kleiner als 1%.

Beispiel 1b

Entsprechend Beispiel 1a, jedoch wurde ein Pd/Aktivkohle-Katalysator verwendet, der 50% Wasser enthielt. Es wurden dieselben Ergebnisse wie in Beispiel 1a erhalten.

Beispiel 2

12,5 kg Phytosterole (Generol 122, Henkel KGaA) wurden in 30 kg Decanol aufgelöst und mit 0,5 kg Katalysator (5% Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Die Mischung wurde 4 h bei 25 bar Wasserstoffdruck und 50 °C hydriert. Nach der Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Die Jodzahl sank von ca. 70 auf 15. Die OH-Zahl blieb unverändert bei ca. 130. Das Rohprodukt wurde zur Entfernung der gebildeten Verunreinigungen in 4 Teilen n-Octan bei 80 °C aufgelöst. Das Gemisch wurde in 3 h auf 20 °C abgekühlt und die Stanole wurden abfiltriert. Die Summe der Verunreinigungen (Komponenten außer Stanol und Sterol) im Endprodukt war kleiner als 1%.

Beispiel 3

1,7 t Phytosterol (Generol 122, Henkel KGaA) wurden in 4,1 t Decanol gelöst und mit 68 kg Katalysator (5% Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Die Mischung wurde 4h bei 20 bar (2×10^6 Pa) Wasserstoffdruck und 50 °C hydriert. Als Reaktor diente ein 8 m³-Rührautoklav mit Innenkühler, der Energieeintrag durch den Rührer betrug 2,2 kW/m³. Nach der Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert und der Alkohol wurde abdestilliert. Die Aufreinigung durch Umkristallisation erfolgte analog Beispiel 2. Die Summe der Verunreinigungen (Komponenten außer Stanol und Sterol) im Endprodukt war kleiner als 1%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Stanolen, bei dem man Sterole in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem organischen Lösemittel hydriert, wobei das Gewichtsverhältnis Sterol zu Lösemittel 1 : 2 bis 1 : 10 beträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösemittel Alkohole der allgemeinen Formel (I) einsetzt,

R¹-OH

in der R¹ für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösemittel aliphatische, lineare oder verzweigte Paraffinkohlenwasserstoffe mit 5 bis 16 Kohlenstoffatomen einsetzt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösemittel Gemische von Alkoholen der Formel (I) und aliphatische, lineare oder verzweigte Paraffinkohlenwasserstoffe mit 5 bis 16 Kohlenstoffatomen einsetzt.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrierung bei 20 bis 160°C durchführt.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrierung bei Atmosphärendruck bis 250 bar Wasserstoffdruck durchführt.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Sterole Phytosterole einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Phytosterole Sitosterol einsetzt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Stanole nach der Hydrierung durch Umkristallisation aus einem Lösemittel aufreinigt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in der Hydrierung und der Umkristallisation das gleiche Lösemittel einsetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01660

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. VILLEMIN ET AL: "Hydrogenation Catalysed by Palladium or Rhodium Chlorides in the Presence of TDA-1" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 19, no. 16, 1989, pages 2833-2839, XP002105711 see page 2835, paragraph 1 see page 2835, paragraph 4 - page 2836, paragraph 1 ---	1-10
Y	JO Y -D ET AL: "Mechanistic study of hydrogenation of cyclohexene catalyzed by polymer-supported palladium(II) complex in various solvents" REACTIVE & FUNCTIONAL POLYMERS, vol. 29, no. 2, 1 April 1996, page 91-99 XP004052536 see page 94, column 1, paragraph 3.2.2 ---	1-10
P,X	WO 98 19556 A (WESTER INGMAR ;RAISIO YHTYMAE OYJ (FI)) 14 May 1998 see example 1 ---	1-10
P,X	WO 98 38206 A (EKBLOM JARI ;RAISIO BENECOL LTD (FI)) 3 September 1998 see examples 1-5 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01660

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07J9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 34917 A (HAUTALA MATTI ;HOTANEN ULF (FI); PAATERO ERKKI (FI); HELMINEN JARK) 25. September 1997	1-10
Y	siehe Beispiele 1-7	1-10
X	WO 98 06405 A (RAISION TEHTAAT OY AB ;PALMU TAPIO (FI); WESTER INGMAR (FI); GYLLI) 19. Februar 1998	1-10
Y	siehe Beispiel 1	1-10

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Juni 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/06/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01660

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9734917 A	25-09-1997	FI 961242 A	16-09-1997
		AU 1928697 A	10-10-1997
		CA 2248950 A	25-09-1997
		EP 0907657 A	14-04-1999
		PL 328793 A	15-02-1999
WO 9806405 A	19-02-1998	FI 963126 A	10-02-1998
		AU 6823096 A	06-03-1998
		EP 0871451 A	21-10-1998
		NO 990559 A	05-02-1999
WO 9819556 A	14-05-1998	AU 4869997 A	29-05-1998
WO 9838206 A	03-09-1998	FI 970802 A	27-08-1998
		AU 6101798 A	18-09-1998